

bezogen auf die ursprünglich in die Blase gebrachte Menge an Komponente 1) hoch  $q_{k1}$ . Dabei ist

$$q_{k1} = e^{n \cdot 10,7 \frac{T_1 - T_k}{T}}$$

wenn  $T_k$  und  $T_1$  die Siedetemperaturen der 1-ten bzw. k-ten Komponente sind. Diese Beziehung zwischen den in der Blase verbliebenen Anteilen gilt für beliebige Komponentenpaare, unabhängig davon, ob sich im Gemisch weitere Substanzen mit Siedepunkten befinden, die innerhalb oder ausserhalb des Intervalls  $T_1 - T_k$  liegen.

Die Formeln werden für den Fall eines Gemisches, welches aus 3 äquidistant siedenden Bestandteilen besteht, für verschiedene Werte von  $n \cdot \delta_{12}$  ausgewertet und durch Kurven, aus denen die fortschreitende Änderung von Rückstand und übergehendem Destillat ersichtlich ist, anschaulich gemacht.

Physikalisch-Chemisches Institut der Universität Basel.

### 89. Synthese der Vitamin-A-Säure und der entsprechenden, den $\alpha$ -Jononkohlenstoffring enthaltenden Verbindung (3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure)

von P. Karrer, E. Jucker und E. Schick.

(29. III. 46.)

Im letzten hier eingetroffenen Heft der „Nature“<sup>1)</sup> veröffentlichten *D. A. Dorp* und *J. Brem* eine Synthese der dem Vitamin A entsprechenden Carbonsäure, die sie Vitamin-A-Säure nennen (Formel XV).

Wir haben dieselbe Verbindung auf analogem Wege hergestellt und ausserdem die entsprechende isomere Säure mit  $\alpha$ -Jononkohlenstoffring. Darüber wird im folgenden ausführlich berichtet.

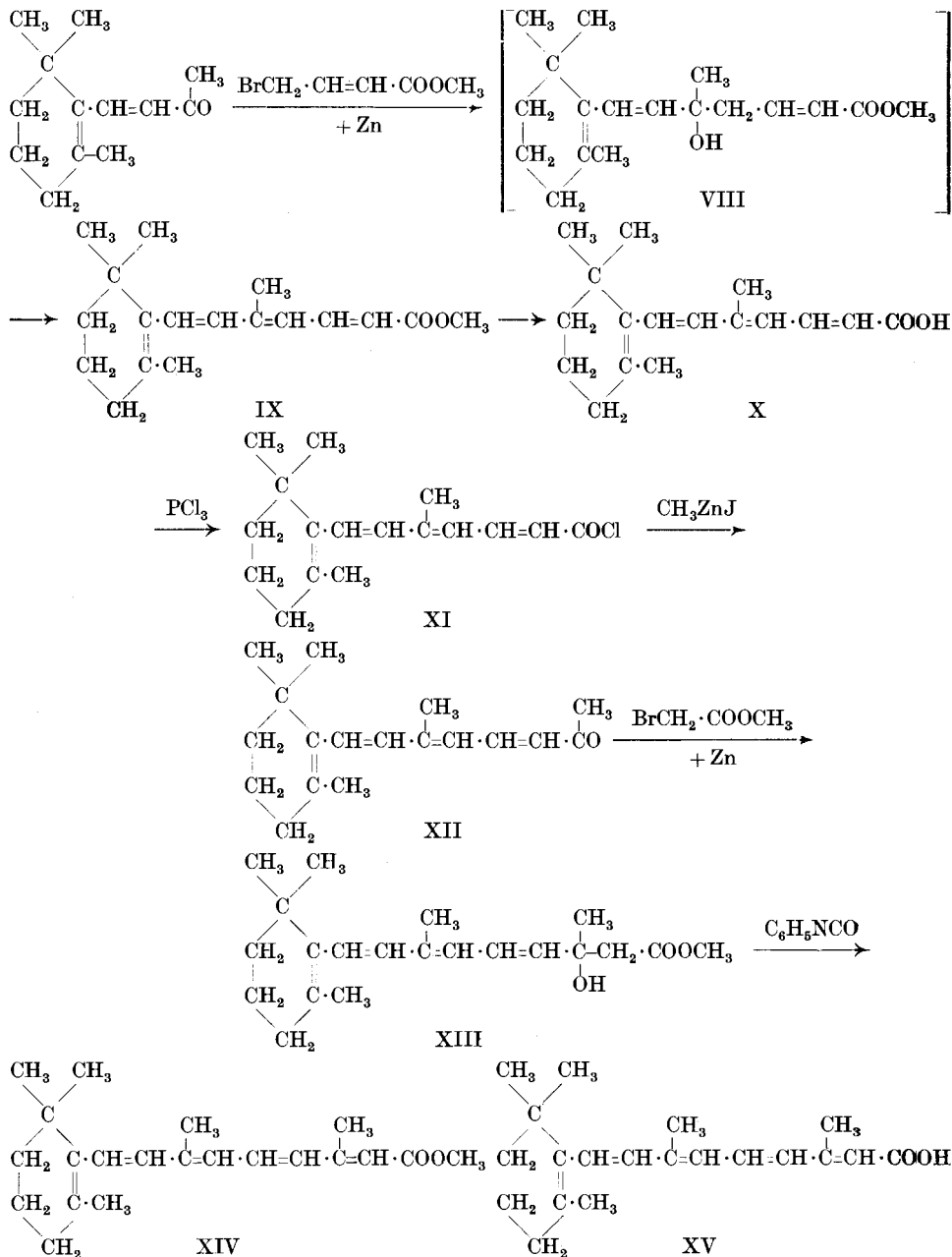
Aus  $\alpha$ -Jonon,  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-methylester und Zink entstand der 5-Methyl-5-oxy-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptadien-(2,6)-säure-methylester (I). Diesen haben wir durch Erhitzen mit Phenylisocyanat in den dreifach ungesättigten Carbonsäure-ester II übergeführt (5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure-methylester). Aus diesem wurde durch alkalische Verseifung die zugehörige Säure III dargestellt, letztere mittels Phosphortrichlorid in das Säurechlorid IV verwandelt und dieses durch Einwirkung von Methylzinkjodid in das [4-Methyl-6-(1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methylketon V übergeführt. Durch Einwirkung von Bromessigester und Zink auf das Keton V gelangte man zum Oxyssäure-ester VI (3,7-Dimethyl-3-oxy-

<sup>1)</sup> Nature **157**, 190 (16. Febr. 1946).



Der Ester VII lässt sich durch Alkali in normaler Weise zur freien Säure verseifen.

Ausgehend vom  $\beta$ -Jonon haben wir in vollkommen analoger Weise den Vitamin-A-Säure-methylester XIV und die freie Säure XV erhalten:



Zu diesen Umsetzungen ist zu bemerken, dass die Einwirkung von  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-ester auf  $\beta$ -Jonon direkt zum Ester IX führte, ohne dass das Zwischenprodukt, der Oxysäure-ester VIII, isoliert werden konnte.

Die beiden Reaktionsfolgen entsprechen im Prinzip und in der Durchführung im einzelnen weitgehend jenen, die wir vor vielen Jahren zur Herstellung ähnlicher Verbindungen anwandten<sup>1)</sup>; dasselbe trifft auch für die von *Dorp* und *Brem*<sup>2)</sup> veröffentlichte Mitteilung zu.

Von den vorgenannten Verbindungen sind bisher die beiden Säuren X und XV in kristallisierter Form erhalten worden.

Die Absorptionsspektren des 3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methyl-esters (VII) und des 3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylesters (XIV) sind sehr ähnlich. Der erstere besitzt (neben zwei schwächeren Nebenbanden) eine Hauptabsorptionsbande mit Max. bei 342  $m\mu$ ; beim Ester XIV, in welchem die Doppelbindung des Kohlenstoffringes in die Konjugation einbezogen ist, erscheint diese Bande etwas in der Richtung der längeren Wellen verschoben und zeigt ein Maximum bei 347  $m\mu$ .

Über die biologischen Eigenschaften der neuen Verbindungen soll in grösserem Zusammenhang später berichtet werden.

### Experimenteller Teil.

Kondensation von  $\alpha$ -Jonon mit  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-methylester.

5-Methyl-5-oxy-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptadien-(2,6)-säure-methylester I.

26 g  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-methylester und 28 g  $\alpha$ -Jonon werden zusammen mit 9,5 g aktiviertem Zinkgrüss und 200  $cm^3$  absolutem, thiophenfreiem Benzol am Rückfluss erhitzt. Sobald das Benzol zu sieden beginnt, gibt man ein Körnchen Jod zu, was das Einsetzen der Reaktion zur Folge hat. Durch leichtes Erwärmen hält man diese im Gang. Nach etwa einer halben Stunde ist der Kolbeninhalt zu einer orangegelben Masse erstarrt und die Reaktion hat aufgehört. Nach dem Erkalten versetzt man mit eiskalter, verdünnter Salzsäure und wäscht die Benzolschicht wiederholt mit Ammoniumsulfat-, Natriumthiosulfat- und verdünnter Sodalösung aus. Sodann wird das Lösungsmittel im Teilvakuum über einer Kolonne abdestilliert und der dunkelorange Rückstand aus einem grossen Kugelrohr im Hochvakuum destilliert. Man erhält als Vorlauf ziemlich viel  $\alpha$ -Jonon. Die Mittelfraktion besteht aus dem Oxysäure-Ester I. Dieser ist eine hellgelbe Substanz von mittlerer Viskosität, destilliert im Kugelrohr unter 0,03 mm bei 130—135° (Luftbadtemperatur). Die Ausbeute beträgt durchschnittlich 7 g.

$C_{18}H_{28}O_3$	Ber. C 73,91	H 9,67%
	Gef. „ 73,48	„ 9,63%

<sup>1)</sup> Über mehrfach ungesättigte, den  $\beta$ - und  $\alpha$ -Jononkohlenstoffring enthaltende Verbindungen: *P. Karrer, H. Salomon, R. Morf, O. Walker*, *Helv.* **15**, 878 (1932); *P. Karrer, R. Morf*, *Helv.* **17**, 3 (1934).

<sup>2)</sup> *Nature* **157**, 190 (1946).

Wasserabspaltung aus dem Oxysäure-Ester I. 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure-methylester II.

Äquivalente Mengen von Phenylisocyanat und dem Oxysäure-Ester I werden unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Stunden auf 110° erwärmt. Es tritt dabei ziemlich starke Bräunung und Ausscheidung von Diphenylharnstoff ein. Nach dem Erkalten wird das Reaktionsprodukt mit der 20-fachen Menge Petroläther verdünnt und eine Stunde stehen gelassen. Die abfiltrierte petrolätherische Lösung schüttelt man zweimal mit 5-proz. methanolischer KOH und anschliessend mit 5-proz. wässriger Salzsäure 5-mal aus. Nach kurzem Trocknen über wenig Natriumsulfat wird das Lösungsmittel abdestilliert und der Rückstand aus einem Kugelrohr destilliert. Aus 7 g Oxysäure-Ester I erhält man durchschnittlich 5 g reinen Ester II. Dieser ist ein hellgelbes, sehr zähes Öl von schwachem Geruch. Sdp.<sub>0,01 mm</sub> 120—125° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Der entsprechende Äthylester siedet bei 125—130° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Elementaranalyse des Äthylesters lieferte folgende Werte:

$C_{19}H_{25}O_2$	Ber. C 79,10	H 9,81%
	Gef. „ 78,79	„ 9,49%

Methylester:

$C_{18}H_{26}O_2$	Ber. C 78,77	H 9,55%
	Gef. „ 78,34	„ 9,33%

Verseifung des Esters II. 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure III.

14 g des Esters II wurden in 50 cm<sup>3</sup> Methanol gelöst und dazu 50 cm<sup>3</sup> methanolische Kalilauge gegeben, wobei ein zweifacher Überschuss an KOH angewendet wurde. Diese Lösung liess man 20 Stunden bei Raumtemperatur stehen, erwärmte sie während 2 Stunden auf 50°, versetzte sie nach dem Erkalten mit Wasser und ätherte alkalisch aus. Die alkalische, wässrig-methanolische Flüssigkeit wurde kongosauer gemacht und die freie Säure (III) ausgeäthert. Nach gutem Waschen dieser ätherischen Lösung mit destilliertem Wasser und Trocknen über Natriumsulfat haben wir das Lösungsmittel abdestilliert und den hellgelben, sehr zähen Rückstand im Vakuumexsikkator über Phosphorperoxyd getrocknet. Die Ausbeute betrug 10 g. Trotz verschiedener Krystallisationsversuche — auch bei tiefer Temperatur — gelang es bisher nicht, diese Säure III in krystallisiertem Zustande zu erhalten.

Herstellung des 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säurechlorids IV.

9,5 g der Säure III wurden in absolutem Benzol gelöst und unter Eiskühlung mit der berechneten Menge Phosphortrichlorid (auf 3 Mol Säure 2 Mol PCl<sub>3</sub>) tropfenweise versetzt. Diese Lösung liess man während einer Stunde bei Raumtemperatur stehen und erwärmte sie noch während zwei weiteren Stunden auf 50°. In dieser Zeit hatte sich ziemlich viel phosphorige Säure an den Wänden des Kolbens niedergeschlagen. Die benzolische Lösung wurde nach dem Erkalten vorsichtig vom Niederschlag abdekantiert und das Lösungsmittel im Vakuum verdampft. Den gelborangen Rückstand haben wir ohne weitere Reinigung für den Umsatz mit Zinkmethyljodid verwendet.

Darstellung des [4-Methyl-6-(1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2')-heptatrien-(1,3,5)-yl]-methylketons V.

Zinkmethyljodid haben wir auf folgende Weise dargestellt: 6,3 g frisch destilliertes Methyljodid, 1,4 g Essigester, 3 g Toluol und 5,8 g verkupfertes Zinkgrüss werden zusammen unter Rückfluss auf 100° erhitzt. Sodann gibt man ein Körnchen Jod zu, wobei die Reaktion meistens bald in Gang kommt. Sobald diese nachlässt, wird die Temperatur auf 110° gesteigert und während 90—100 Minuten auf dieser Höhe gelassen. Wenn kein Toluol mehr vom Kühler hinunterfliesst, ist die Reaktion beendet. Nach dem Erkalten werden nochmals 3 g Toluol zugesetzt und gut umgeschüttelt. Diese Lösung dient für

den Umsatz mit dem Säurechlorid IV. Das Säurechlorid IV aus 9 g der Säure III wurde in 30 cm<sup>3</sup> absolutem Toluol aufgelöst und unter guter Eis-Kochsalzkühlung zu der frisch hergestellten Zinkmethyljodidlösung gegeben. Die Reaktion war ziemlich heftig. Nach einiger Zeit haben wir das Umsetzungsprodukt mit Äther versetzt und mit verdünnter Salzsäure ausgeschüttelt. Die ätherische Lösung wurde nacheinander mit Ammoniumsulfat-, Natriumthiosulfat- und Natriumhydrogencarbonat-Lösung durchgeschüttelt, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel im Vakuum abdestilliert. Es verblieb ein ziemlich dunkelorange gefärbter Rückstand, welchen man der Verseifung mit methanolischer Kalilauge unterwarf. Die neutralen Anteile wurden nach der üblichen Aufarbeitung der Destillation im Hochvakuum unterworfen. Das auf diese Weise erhaltene Keton V ist ein hellgelbes, sehr zähes Öl, Sdp.<sub>0,001 mm</sub> 115—120° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Elementaranalyse lieferte stets etwas zu niedrige Werte für Kohlenstoff.

Herstellung des 3,7-Dimethyl-3-oxy-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatrien-(4,6,8)-carbonsäure-methylesters VI.

2 g Keton V wurden in 14 cm<sup>3</sup> trockenem thiophenfreiem Benzol gelöst, davon 1 cm<sup>3</sup> abdestilliert, der Rückstand mit 3 g absolutem Essigester, 0,6 g aktiver Zinkwolle und 1,5 g Bromessigester vermischt und am Rückfluss zum Sieden erhitzt. Nach Zugabe von etwas Jod trat sofort die Reaktion ein und nach etwa 10 Minuten war alles Zink verbraucht. Man erwärmte weitere 10 Minuten und arbeitete wie üblich auf. Nach dem Abdestillieren des Lösungsmittels verblieb ein gelber Rückstand von zäher, öligter Beschaffenheit: 2,5 g. Dieses Rohprodukt wurde mit methanolischer Kalilauge verseift, die freie Säure in verdünnter Natronlauge gelöst und die Flüssigkeit zwecks Entfernung letzter Spuren von Neutralanteilen ausgeäthert. Die alkalischen Mutterlaugen haben wir angesäuert und die nunmehr reine Säure mit Äther ausgezogen. Nach dem Verdampfen des Äthers verblieb 1,0 g reine Säure, die mit Diazomethan verestert wurde, worauf man den Ester im Hochvakuum destillierte. Der Ester VI ist ein gelbes, zähes Öl. Sdp. 140—145° (Kugelrohr, Luftbadtemperatur).

C <sub>21</sub> H <sub>32</sub> O <sub>3</sub>	Ber. C 75,84	H 9,69%
	Gef. „ 75,41	„ 9,65%

Ausbeute 600 mg.

3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-3'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylester VII.

600 mg des Esters VI wurden mit 240 mg (1,1 Mol) Phenylisocyanat während einer Stunde auf 110° erwärmt. Nach dem Erkalten haben wir das Reaktionsprodukt wie üblich aufgearbeitet und den gebildeten Ester VII im Hochvakuum aus einem ganz kleinen Kugelrohr destilliert. Die Hauptfraktion bestand aus dem analysenreinen Ester VII. Dieser ist ein hell-gelbes, sehr zähes Öl. Sdp.<sub>0,001 mm</sub> 125—135°. (Kugelrohr, Luftbadtemperatur.)

C <sub>21</sub> H <sub>30</sub> O <sub>2</sub>	Ber. C 80,19	H 9,62%
	Gef. „ 79,80	„ 9,48%

Ausbeute ca. 300 mg.

Kondensation von  $\beta$ -Jonon mit  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-methylester.  
5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure-methylester IX.

30 g  $\beta$ -Jonon, 32 g  $\gamma$ -Bromcrotonsäure-methylester, 11 g aktivierte Zinkwolle und 150 cm<sup>3</sup> absolutes, thiophenfreies Benzol erhitzten wir am Rückfluss bis zum Aufsieden des Benzols. Sodann fügten wir dem Reaktionsgemisch ein Körnchen Jod zu, was das sofortige Einsetzen der Reaktion zur Folge hatte. Der Umsatz mit Zinkwolle verlief so glatt, dass bereits nach 15 Minuten alles Zink verschwunden war. Wir erhitzten das Reaktionsgemisch während einer weiteren Viertelstunde zum Sieden und arbeiteten die

benzolische Lösung des Kondensationsproduktes wie bei der Herstellung des Esters I auf. Nach dem Destillieren der Reaktionsprodukte im Hochvakuum erhielten wir als Hauptfraktion den Ester IX. Im Gegensatz zum entsprechenden Umsatz mit  $\alpha$ -Jonon, findet hier bereits während der Reaktion oder während der Destillation die Wasserabspaltung aus dem primär gebildeten Oxysäure-ester VIII statt. Der Ester IX ist ein mittelviskoses, gelbes Öl. Sdp.  $0,001$  mm  $125-135^{\circ}$  (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Ausbeute betrug durchschnittlich  $12-14$  g. Etwa  $10-12$  g unverbrauchtes  $\beta$ -Jonon liessen sich zurückgewinnen.

Herstellung des [4-Methyl-6-(1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2')-hexatrien-(1,3,5)-yl]-methyl-ketons XII.

$14$  g des Esters IX lösten wir in  $30$  cm<sup>3</sup> Methanol und gaben dazu die Lösung von  $8$  g KOH in  $100$  cm<sup>3</sup> Methanol. Dieses Gemisch liessen wir während  $15$  Stunden bei Raumtemperatur stehen, erwärmten es hierauf während  $3$  Stunden auf  $50-60^{\circ}$  und arbeiteten wie üblich auf. Es blieben  $4$  g unverseifbarer Rückstand. Aus dem verseiften Anteil erhielten wir  $9$  g ölige Säure, aus welcher beim Anreiben mit Petroläther die kristallisierte 5-Methyl-7-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-heptatrien-(2,4,6)-säure X erhalten wurde:  $2,5$  g. Smp.  $157^{\circ}$  (unkorr.).

$C_{17}H_{24}O_2$	Ber. C	78,40	H	9,29%
	Gef. „	78,48	„	9,35%

$4,4$  g der kristallisierten Säure X führten wir in das Säurechlorid XI über (vgl. den entsprechenden Umsatz von III zu IV). Das rohe Säurechlorid XI lösten wir in  $30$  cm<sup>3</sup> absolutem Toluol, kühlten dieses Gemisch auf  $-10^{\circ}$  ab und gaben es tropfenweise in die ebenfalls  $-10^{\circ}$  kalte toluolische Lösung von Zinkmethyljodid, welche wir aus  $3,2$  g Methyljodid,  $2,9$  g verkupferten Zink,  $0,7$  g Essigester und  $1,5$  g Toluol bereitet hatten. Nach der üblichen Aufarbeitung und Destillation der Reaktionsprodukte im Hochvakuum erhielten wir  $2,7$  g eines sehr zähen, gelben Öls, welches zur Hauptsache aus dem Keton XII bestand. Zur weiteren Reinigung dieser Substanz behandelten wir sie mit methanolischer Kalilauge und ätherten die alkalische Verseifungslösung zwecks Entfernung der neutralen Anteile aus. Die so erhaltene ätherische Lösung wurde mit Wasser alkalifrei gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet und das Lösungsmittel abdestilliert. Den Rückstand destillierten wir im Hochvakuum aus einem kleinen Kugelrohr und erhielten so  $2$  g des gereinigten Ketons XII. Dieses ist ein sehr zähes, gelbes Öl. Sdp.  $0,001$  mm  $115-125^{\circ}$  (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Elementaranalyse ergab für Kohlenstoff etwas zu niedrige Werte.

3,7-Dimethyl-3-oxy-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatrien-(4,6,8)-carbonsäure-methylester XIII.

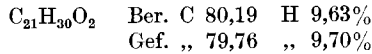
$2,0$  g des Ketons XII wurden auf analoge Weise wie bei der Herstellung der Oxysäure VI mit Zink und Bromessigester in den Oxysäure-ester XIII übergeführt. Dieser wurde mit methanolischer Kalilauge verseift, die freie Säure mit Diazomethan verestert und im Hochvakuum destilliert. Wir erhielten so  $650$  mg des Oxysäure-esters XIII vom Sdp.  $0,001$  mm  $140-150^{\circ}$  (Kugelrohr, Luftbadtemperatur). Die Verbindung ist ein sehr zähes, gelbes Öl.

$C_{21}H_{32}O_3$	Ber. C	75,86	H	9,69%
	Gef. „	75,30	„	9,43%

Vitamin-A-carbonsäure-methylester XIV (3,7-Dimethyl-9-[1',1',3'-trimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure-methylester).

$650$  mg des Oxysäure-esters XIII haben wir auf analoge Weise wie bei der Gewinnung des Esters VII mit Phenylisocyanat behandelt. Die Wasserabspaltung verläuft sehr glatt. Nach der Destillation im Hochvakuum erhielten wir  $350$  mg Vitamin-A-carbon-

säure-methylester XIV. Diese Verbindung ist ein sehr zähes, gelbes Öl. Sdp. 0,001 mm 125—135°. (Kugelrohr, Luftbadtemperatur.)



Versetzt man die Chloroformlösung des Esters mit Antimontrichlorid, so nimmt sie eine weinrote bis violette Farbe an. Im Spektralapparat erkennt man eine einzige Bande mit Absorptionsmaximum bei 572 m $\mu$ .

Durch alkalische Verseifung des Esters XIV entsteht die kristallisierte Vitamin-A-carbonsäure XV(3,7-Dimethyl-9-[1',1';3'-dimethyl-c.-hexen-2'-yl-2']-nonatetraen-(2,4,6,8)-carbonsäure).

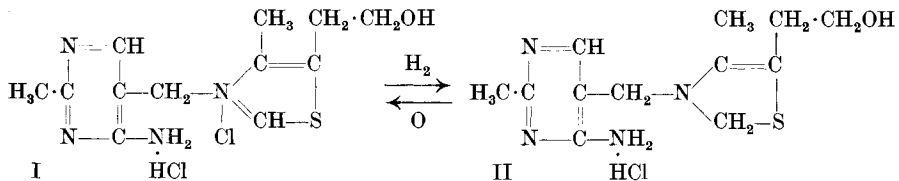
Zürich, Chemisches Institut der Universität.

## 90. Zur Frage des Wirkungsmechanismus des Vitamins B<sub>1</sub> und zur Kenntnis der Cocarboxylase

von P. Karrer und Max Viscontini.

(29. III. 46.)

Über die Wirkungsweise des Vitamins B<sub>1</sub> (Aneurin, Thiamin) in der lebenden Zelle sind verschiedene Ansichten geäußert worden. Nach der einen<sup>1)</sup> sollte Aneurin (I) mit einem Dihydroderivat (II) ein Redoxsystem bilden und in dieser Form in Zellreaktionen eingreifen:



Diese Auffassung war von Anfang an unwahrscheinlich, da die durch Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>4</sub> reduzierten Aneurinlösungen keine Vitamin-B<sub>1</sub>-Wirkung zeigten. Sie musste völlig aufgegeben werden, als wir nachweisen konnten<sup>2)</sup>, dass bei der Reduktion des Aneurins mit Natrium-dithionit nicht ein Dihydroderivat gebildet, sondern die Verbindung reduktiv unter Freisetzung von 4-Methyl-5-oxyäthyl-thiazol gespalten wird.

Nach der Ansicht von O. Zima und R. R. Williams<sup>3)</sup> ist die Wirkung des Aneurins mit seiner Stellung als reduzierte Form eines Redoxsystems verknüpft. Die genannten Forscher hatten gefunden,

<sup>1)</sup> F. Lipmann, Nature **138**, 1097 (1937).

<sup>2)</sup> P. Karrer, W. Graf, J. Schukri, Helv. **28**, 1523 (1945).

<sup>3)</sup> O. Zima, R. R. Williams, B. **73**, 941 (1940). — O. Zima, K. Ritsert, T. Moll, Z. physiol. Ch. **267**, 210 (1941).